



# Риск развития рака молочной железы в зависимости от типа гестагена, режима приема и длительности ЗГТ

*Предлагаем вашему вниманию реферативный обзор статьи ведущих специалистов кафедры акушерства и гинекологии центральной больницы Университета Хельсинки, Института статистических и эпидемиологических онкологических исследований (Хельсинки, Финляндия) Н. Lyytinen, Е. Pukkala, О. Ylikorkala, касающейся оценки риска развития рака молочной железы (РМЖ) среди финских женщин, получающих в постменопаузе комплексную заместительную гормональную терапию (ЗГТ).*

Совокупный анализ результатов 51 эпидемиологического исследования показал наличие связи между использованием ЗГТ в постменопаузе и повышением риска развития РМЖ (Breast cancer and hormone replacement therapy... Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet, 1997). Этот риск четко повышался после 5 лет применения как монотерапии эстрогенами, так и комбинированной эстроген-гестагенной терапии. Хотя и установлено, что комбинированная ЗГТ связана с более высоким риском развития РМЖ, чем монотерапия, существует необходимость в получении новых данных в отношении гестагенов, их доз и режимов назначения, которые зачастую являются решающими факторами при выборе конкретного препарата ЗГТ. В Финляндии препараты для ЗГТ отпускаются только по рецепту, и их стоимость частично возмещается через систему национального социального страхования. Таким образом, в регистре национального социального страхования ведется учет всех женщин, которые используют любую системную гормональную терапию. Авторы исследования проанализировали связь между применением различных вариантов эстроген-гестагенной ЗГТ и риском развития РМЖ.

## Материалы и методы исследования

За период с 1994 по 2005 г. были собраны данные о всех женщинах старше 50 лет, которые по меньшей мере один раз приобретали препараты ЗГТ. Из этой когорты были исключены лица, получавшие данное лечение в течение менее 6 мес.

В окончательную выборку вошла 221 551 пациентка. В дальнейшем исследователи разделили всех участниц на две группы. Первую группу составили женщины, которые четко соблюдали режим приема:

- начали принимать ЗГТ через год с момента открытия регистра;
- получали ЗГТ в течение не менее 10 лет с момента включения в регистр.

Во вторую группу были включены пациентки, которые начали прием ЗГТ еще до открытия регистра. Учитывая отсутствие точных и полных данных о приеме ими ЗГТ, эту группу обозначили как «лица, неточно соблюдавшие режим приема».

В Финляндии состав препаратов ЗГТ унифицирован в отношении эстрогенного компонента, каковым всегда является эстрадиол. Доза эстрадиола для перорального приема составляла 1 или 2 мг/сут, а для трансдермальной формы – 50 или 65 мкг/сут в составе фиксированной коммерческой комбинации препаратов для ЗГТ. Некоторые женщины сочетали использование эстрадиола в таблетированной (1-2 мг/сут) или трансдермальной (25-100 мкг/сут в виде пластыря или 0,5-1,5 мг в виде геля) форме с курсовым приемом прогестагена в течение 10-14 дней с последующим 1-3-месячным интервалом.

Последовательным режимом ЗГТ считали прием прогестагена курсами длительностью 10-14 дней в дополнение к эстрадиолу с последующим перерывом в течение 1-3 мес. Ежедневное использование гестагенов было определено как непрерывный режим ЗГТ.

Пероральным режимом приема ЗГТ считали назначение обоих компонентов (эстрадиол и гестаген) *per os*, тогда как термин «трансдермальный режим ЗГТ» использовали в случае, когда эстрадиол вводили в организм через кожу в сочетании с пероральным или трансдермальным применением гестагена.

Результаты влияния ЗГТ анализировали с момента приобретения женщиной препарата до обнаружения у нее РМЖ, смерти, выбывания из исследования или по его окончании.



### Результаты исследования

Всего были проанализированы результаты приема препаратов ЗГТ у 221 551 женщины, у 6211 из которых в течение периода наблюдения был диагностирован РМЖ. Кроме того, были отмечены 404 случая неинвазивного РМЖ – карциномы *in situ*.

У пациенток с инвазивным РМЖ в 75% случаев отмечался протоковый рак, в 21% – дольковый и в 4% – другие гистологические формы.

В первой группе исследуемых первоначальный режим применения ЗГТ чаще был последовательным (77%) по сравнению с непрерывным (23%) и чаще пероральным (92%), чем трансдермальным (8%).

Норэтистерона ацетат как в пероральной, так и в трансдермальной форме был самым популярным (43%) гестагеном в Финляндии. Другими часто используемыми гестагенами, доступными только для перорального применения, были медроксипрогестерона ацетат (МПА) (30%) и дидрогестерон (12%). Значительно реже для ЗГТ использовали остальные прогестины: левоноргестрел, мегестрола ацетат, норэтистерон, прогестерон, линестренол, тримегестон и дроспиренон.

Согласно результатам исследования, 94% женщин, которые начинали с перорального режима приема ЗГТ, продолжали его в течение не менее 5 лет, в то время как всего 37% лиц начали с трансдермального пути введения препаратов ЗГТ, так же используя его на протяжении этого же периода времени. Из различных гестагенов наибольшая приверженность к лечению была отмечена при приеме норэтистерона ацетата.

В ходе исследования также выявлено, что 94% его участниц начинали ЗГТ в непрерывном режиме и придерживались его на протяжении 5 лет. При этом только 30% женщин начали ЗГТ с последовательного режима и продолжали его использовать в течение 5-летнего периода лечения.

**При общем анализе применение ЗГТ длительно-стью до 3 лет не сопровождалось повышением риска развития РМЖ.** Однако ученые отметили повышение риска долькового рака уже в течение первых 3 лет использования ЗГТ (стандартизированный показатель заболеваемости [СПЗ] 1,35; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,18 -1,53). Было установлено, что проведение ЗГТ в течение 3-5 лет приводит к увеличению числа случаев развития всех форм РМЖ (СПЗ 1,31; ДИ: 1,20-1,42) по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции. При этом частота РМЖ возрастала по мере увеличения продолжительности использования ЗГТ, и СПЗ достигал 2,07 (ДИ: 1,84 -2,30) у пациенток, применяющих ЗГТ в течение минимум 10 лет. Следует отметить, что даже у лиц, неточно соблюдавших режим использования ЗГТ, риск развития РМЖ также повышался.

Последовательный или непрерывный прием гестагена в составе ЗГТ в течение 3 и более лет в обоих случаях ассоциировался с повышением риска развития РМЖ. Если длительность приема

гестагена составляла более 5 лет, риск РМЖ был значительно выше при непрерывном режиме использования. Пероральный и трансдермальный путь применения гестагена сопровождался практически одинаковым повышением риска в течение 5 лет его использования.

Использование норэтистерона ацетата в составе ЗГТ, как правило, сопровождалось более высоким риском развития рака, чем прием МПА. Эти различия становились статистически значимыми после 5 лет применения ЗГТ. **Следует отметить, что у женщин, получавших в составе ЗГТ дидрогестерон в течение 5 лет, не выявлено статистически значимого повышения риска развития РМЖ (СПЗ 1,22; ДИ: 0,83-1,72).** Поочередное применение различных гестагенов в составе ЗГТ в течение 5 лет и более также ассоциировалось с повышенным риском развития РМЖ.

Проводимая ЗГТ ассоциировалась с повышением риска развития как протокового, так и долькового РМЖ. Однако возрастание частоты случаев долькового РМЖ было заметным уже в течение первых 3 лет использования ЗГТ.

Также ЗГТ сопровождалась сопоставимым повышением риска, как локализованного, так и распространенного, в региональные лимфоузлы РМЖ. Повышение частоты выявления карциномы *in situ* становилось статистически значимым через 5 лет применения ЗГТ.

### Обсуждение результатов исследования

РМЖ – наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин в промышленно развитых странах, при этом ЗГТ является одним из доказанных факторов риска его развития. Эффекты ЗГТ могут зависеть от особенностей организма пациентки и/или национальной специфики образа жизни.

Ранее общепринятым было мнение о том, что в течение первых 5 лет использования ЗГТ риск развития РМЖ не повышается. В данном исследовании при анализе в группе лиц, четко соблюдавших режим приема, было доказано, что повышение риска развития долькового рака отчетливо проявляется уже в течение первых 3 лет применения ЗГТ.

Результаты данного исследования показывают, что применение норэтистерона ацетата в течение более 5 лет было связано с более высоким риском развития РМЖ, чем при использовании МПА.

**Прием дидрогестерона в составе ЗГТ, согласно результатам данного исследования, не сопровождался повышенным риском развития РМЖ,** что согласуется с данными А. Fournier (2008). При этом необходимо учитывать, что количество пациенток, использовавших дидрогестерон в этом исследовании, было небольшим. Эти различия во влиянии разных гестагенов, хотя и небольшие в статистическом отношении, могут иметь значительные клинические последствия, поскольку ЗГТ получает большое количество женщин.

Полученные данные не позволяют утверждать, что использование ЗГТ явилось причиной развития РМЖ у исследуемых женщин, хотя с точки зрения влияния эстрогенов и гестагенов на клетки молочной железы такая вероятность, безусловно, существует. Тем не менее, учитывая достаточную длительность доклинической стадии развития РМЖ и значительное повышение риска дольковой формы опухоли уже в течение первых 3 лет от начала ЗГТ, иницирующая роль ЗГТ в этом процессе сомнительна. С большей степенью вероятности какой-либо компонент ЗГТ или их сочетание способствовали росту уже существующего рака, что и привело к более частому обнаружению РМЖ в данном исследовании. Исчезновение повышенного риска РМЖ в течение 5 лет после прекращения ЗГТ свидетельствует о правомочности данного предположения (Collins J.A., 2005).

Таким образом, ЗГТ сопровождается повышенным риском развития РМЖ уже после первых 3 лет ее применения. Более высокий риск отмечен при непрерывном режиме использования ЗГТ по сравнению с последовательным. Кроме того, он повышается пропорционально длительности приема ЗГТ. Пероральная и трансдермальная формы проводимой ЗГТ характеризовались сопоставимым риском рака. Прием препаратов ЗГТ, содержащих норэтистерона ацетат, ассоциируется с более высоким риском рака по сравнению с теми, в состав которых входит МПА или дидрогестерон.

*Реферативный обзор по материалам  
Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women  
Using Estradiol-Progestogen Therapy // Obstetrics &  
gynecology. – 2009. – V. 113, N. 1*

*Підготувала Марія Арефьєва*

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



**Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Національний проект «Нове життя: нова якість охорони  
материнства та дитинства»**

**Асоціація акушерів-гінекологів України  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
Український державний інститут репродуктології**

### Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю та пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення», що відбудеться **25-27 вересня 2013 р.** у приміщенні Центрального будинку офіцерів Збройних сил України за адресою: вул. Грушевського, 30/1, м. Київ.

Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2013 р.

У рамках заходу будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології. Плануються до розгляду такі питання:

- реформи та національні пріоритети в охороні здоров'я матері та дитини;
- актуальні питання репродуктивної медицини та ендокринної гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: своєчасна діагностика та адекватна допомога;

- превентивна онкогінекологія, передпухлинні стани жіночої репродуктивної системи;
- екстрагенітальна патологія в акушерстві: сучасні аспекти;
- гінекологія та ендоскопія: проблемні питання.

Реєстраційний внесок становить 500 грн для членів асоціації, 700 грн для інших учасників і включає участь у роботі заходу, харчування, пакет матеріалів і сертифікат учасника конференції.

Попередня реєстрація здійснюється за електронною адресою: [aagu.com.ua/](http://aagu.com.ua/)

Контактні дані:

- 050 469 58 51 – Ганна Сергіївна Тимко (фінансові питання);
- 050 611 79 88 – Ірина Володимирівна Малишева;
- 097 226 71 84 – Людмила Миколаївна Онищик;
- 050 389 55 20 – Асоціація акушерів-гінекологів України;
- сайт: [aagu.com.ua](http://aagu.com.ua)
- e-mail: [assistant@aagu.com.ua](mailto:assistant@aagu.com.ua).

Оргкомітет